

KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

## KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1020000006503 A  
 (43)Date of publication of application: 25.01.2000

(21)Application number: 1019990024437  
 (22)Date of filing: 26.06.1999  
 (30)Priority: 27.06.1998 KR  
 1019980024563  
 (51)Int. Cl. A61K 9/10

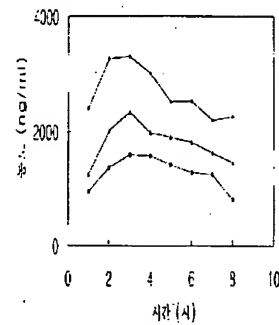
(71)Applicant: WONJIN  
 PHARMACEUTICAL CO.,  
 LTD.  
 (72)Inventor: LEE, BEOM JIN

(54) PHARMACEUTICAL DISPERSION SOLID OF ABUSIVE DRUG CONTAINING OIL, FATTY ACID OR MIXTURE THEREOF

## (57) Abstract:

PURPOSE: Pharmaceutical dispersion solid of abusive drug is manufactured by crushing after dissolving or dispersion abusive drug in oil, fatty acid or mixture thereof drying by mixing in water soluble polymer base, and dispersing said composing solution to nuclear pharmaceutically possible to use.

CONSTITUTION: Pharmaceutical dispersion solid of abusive drug containing pharmaceutical dispersion powder solid or pharmaceutical dispersion powder granule solid is increased bioavailability by improving elution of drug in gastrointestinal tract and forming, manufacturing and processing final product with simple and rapidly without using organic solvent.



COPYRIGHT 2000 KIPO

## Legal Status

Date of final disposal of an application (20020409)

Patent registration number (1003360900000)

Date of registration (20020426)

# (19) 대한민국특허청(KR)

## (12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.	(11) 공개번호	특2000-0006503
A61K 9/10	(43) 공개일자	2000년01월25일
(21) 출원번호	10-1999-0024437	
(22) 출원일자	1999년06월26일	
(30) 우선권주장	1019980024563 1998년06월27일 대한민국(KR)	
(71) 출원인	주식회사 원진신약, 윤승원 대한민국 137-070 서울특별시 서초구 서초동 1626-2	
(72) 발명자	이범진 대한민국 200-162 강원도춘천시후평2동현대5차아파트501동213호	
(74) 대리인	이원희	
(77) 심사청구	있음	
(54) 출원명	오일, 지방산 또는 이들의 혼합물을 함유한 난용성 약물의 고형분산제제	

### 요약

본 발명은 난용성 약물의 고형분산제제에 관한 것으로서, 구체적으로 난용성 약물을 오일, 지방산 또는 이들의 혼합물에 용해 또는 분산시키고 수용성 고분자 기재에 혼합한 다음, 건조하여 분쇄함으로써 제조되는 고형분산분말제제와, 약학적으로 허용가능한 핵에 분사하여 과립화함으로써 얻어지는 고형분산과립제제를 제공한다.

본 발명의 난용성 약물의 고형분산분말제제 또는 고형분산과립제제는 약물의 위장관에서의 용해도, 즉 용출을 향상시켜 생체이용율을 증가시킬 뿐만 아니라, 성형 및 가공이 곤란한 기존의 반고형 또는 액상제제의 제제학적인 문제점을 개선하여, 유기용매를 사용하지 않고도 간편하고 신속하게 최종제품을 성형, 제조 및 가공할 수 있으며, 각종 산제, 과립제, 정제 또는 캡슐제의 형태로 성형될 수 있는 장점이 있다.

### 대표도

도 1

명세서

### 도면의 간단한 설명

도 1 은 실험용 쥐에 사이클로스포린을 함유하는 고형분산제제와 시판제제를 각각 투여한 후, 시간에 따라 사이클로스포린의 혈중농도를 측정한 결과를 나타낸 그래프이고,

○--◆-- 시판제제 (Neoral)

○--■-- 실시예 15의 제제

○--▲-- 실시예 16의 제제

○도 2 는 실험용 쥐에 아세클로페낙 함유 고형분산제제와 약물분말을 경구투여한 후 아세클로페낙의 혈중농도를 측정한 결과를 나타낸 그래프이고,

○--●-- 아세클로페낙 분말

○--○-- 고형분산제제(올레인산 5%)

○도 3 은 비글견(beagle dog)에서 아세클로페낙 함유 고형분산제제와 시판 에어탈 정을 경구투여한 후 아세클로페낙의 혈중농도를 측정한 결과를 나타낸 그래프이고,

○--●-- 고형분산제제를 100mg 함유한 캡셀

○--○-- 시판 에어탈 정 100mg

○도 4 는 사람에게 아세클로페낙 고형분산제제와 시판 에어탈 정을 경구투여한 후 아세클로페낙의 혈중농도를 측정한 결과를 나타낸 그래프이고,

○--●-- 고형분산제제를 100mg 함유한 캡셀

○--○-- 시판 에어탈 정 100mg

도 5 는 사람에게 시사프라이드 함유 고형분산과립제제와 시판 프레팔시드 정제의 경구투여 후 혈중농도를 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

○---●--- 프레팔시드(prepulsid) 10mg

○---○--- 고형분산과립제제 10mg

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 난용성 약물의 고형분산제제에 관한 것으로서, 구체적으로 난용성 약물을 오일, 지방산 또는 이들의 혼합물에 용해 또는 분산시킨 후, 수용성 고분자 기재에 혼합하여 건조한 후 분쇄하여 제조되는 고형분산분말제제와 상기 혼합액을 약학적으로 허용가능한 핵에 분사하여 제조되는 고형분산과립제제에 관한 것이다.

의약품으로 사용되는 약물의 상당수는 난용성이어서 생체에 투여되었을 때 체내로 흡수되는 과정에서 소화액에서의 용해도와 용출 속도가 낮아 약물 흡수가 지연되므로 생체이용률이 낮아 진다는 단점이 있다. 이러한 문제점을 해결하고자 난용성 약물의 가용화 또는 용출 속도의 증가를 목적으로 하는 다양한 제제화 수단이 개발되고 있다. 예를 들면, 생체이용률을 향상시키는 방법으로서 미세화 (micronization)법, 계면활성제에 의한 미셀 (micelle)화법, 용매침착(solvent deposit)법, 건조 엘릭서 (dry elixir)법, 분산 건조 (spray drying)법, 수용성 고분자물질 (inert water soluble carrier)에 의한 공침법, 고체 분산 (solid dispersion)법 및 사이클로덱스트린 (cyclodextrin)류를 이용하는 포접 복합체 (inclusion complex)법 등이 폭넓게 보고되었으나, 사용방법에 따라 약물의 용해도가 증가하는 정도가 불규칙하며, 이러한 방법들을 이용하기에는 제조방법, 상업성 및 효율성 측면에서 문제점이 많았다.

한편, 약물이 난용성이어서 체내 흡수가 나쁜 경우, 약물을 오일 또는 지방산류 등에 분산시킴으로써 체내에 투여하였을 때에 생체이용률을 높이려는 시도가 있었으나, 그 제형이 반고형 또는 액상이어서 성형, 제조 및 가공 등에 있어서 제제학적으로 많은 문제점이 있었다.

본 발명자들은 전술한 난용성 약물의 생체내로의 흡수 및 제형화에서의 문제점을 개선하고자 연구한 결과, 약물의 위장관에서의 용해도, 즉 용출을 향상시켜 생체이용률을 증가시킬 뿐만 아니라, 기존의 반고형 또는 액상제제의 제제학적 문제점을 개선하여, 유기용매를 사용하지 않고도 간편하고 신속하게 최종제품을 성형, 제조 및 가공할 수 있는 경제적인 고형분산제제를 개발하여 본 발명을 완성하였다.

### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 위장관에서의 약물의 용출을 향상시켜 생체이용률을 증가시키며, 간편하고 신속하게 최종제품을 성형, 제조 및 가공할 수 있는 난용성 약물의 고형분산제제를 제공하는 것이다.

### 발명의 구성 및 작용

상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명자들은 난용성 약물을 오일, 지방산 또는 이들의 혼합물에 용해시키거나 분산시키고 수용성 고분자 기재에 혼합한 다음, 건조하여 분쇄함으로써 분말화하거나, 약학적으로 허용가능한 핵에 분사하여 과립화함으로써 얻어지는 난용성 약물의 고형분산제제를 제공한다.

이하 본 발명을 상세히 설명한다.

본 발명에서 제공되는 난용성 약물의 고형분산제제는 고형분산분말제제 또는 고형분산과립제제를 포함한다.

우선, 고형분산분말제제는 난용성 약물을 오일, 지방산 또는 이들의 혼합물에 용해시키거나 분산시킨 후, 수용성 고분자 기재에 혼합하여 건조하고 이를 분쇄하여 분말화함으로써 얻어지는 난용성 약물의 고형분산제제이다.

또한 본 발명의 고형분산과립제제는 난용성 약물을 오일, 지방산 또는 이들의 혼합물에 용해시키거나 분산시키고 수용성 고분자 기재에 혼합한 다음, 이를 약학적으로 허용가능한 핵에 분사하여 과립화함으로써 얻어지는 난용성 약물의 고형분산제제이다. 상기 약학적으로 허용가능한 핵 물질로는 슈가 미립구가 바람직하다.

본 발명의 고형분산분말제제 또는 고형분산과립제제는 실제 환자에게 적용하는데 있어 산제, 과립제, 정제 또는 캡슐제 등 약학적으로 가능한 모든 내복제의 형태로 성형될 수 있다.

이하, 본 명세서에서 특별한 언급이 없는 한 '고형분산제제'는 '고형분산분말제제'와 '고형분산과립제제'를 포함하는 의미로 사용된다.

이 때, 오일, 지방산 또는 이들의 혼합물은 단독으로 사용될 수도 있고, 이들을 포함하는 에멀전 (emulsion) 또는 마이크로에멀전 (microemulsion)의 형태로 사용될 수 있다.

또한, 난용성 약물을 오일, 지방산 또는 이들의 혼합물에 용해시키거나 분산시키는 것에 더하여, 계면활성제를 첨가할 수도 있다.

그리고, 상기 수용성 고분자 기재는 단독으로 사용할 수도 있고, 다른 수용성 기재와 혼합하여 사용할 수도 있다.

상기 오일로는 알파-비사볼롤 ( $\alpha$ -bisabolol), 스테아릴 글리세리테네이트 (stearyl glyceryrhetinate), 살리실산 (salicylic acid), 토코페릴 아세테이트 (tocopheryl acetate), 물과 알콜과 페릴라 추출물 (water and alcohol and Perilla extract), 히알루론산 나트륨 (sodium hyaluronate), 판테놀 (panthenol), 프로필렌 글리콜과 애플 (propylene glycol and apple (Pirus Malus)), 프로필렌 글리콜과 파인애플 (propylene glycol and pineapple), 아이비 추출물과 1,3-비지 (ivy (Hedera halix) extract and 1,3-B.G), 복숭아잎 추출물 (PEACH (Prums persica) leaf extract), 가수분해된 콩분말 (hydrolyzed soy flour), 밀 단백질 (wheat (Triticum Vulgare) protein), 자작나무 추출물과 1,3-비지 (birch (Betula alba) extract and 1,3-B.G), 우엉 추출물과 1,3-비지 (burdock (Arctium majus) extract and 1,3-B.G) 등의 지질성 첨가물; 리포솜 (liposome) 류; 포스파티딜 콜린 (phosphatidylcholine) 류; 글리세릴 스테아레이트 (glyceryl stearate), 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드 (caprylic/capric triglyceride), 세틸 옥타노레이트 (cetyl octanoate), 이소프로필 미리스테이트 (isopropyl myristate), 2-에틸렌 이소펠라고네이트 (2-ethylene isopelagoneate), 디-c12-13 알킬 말레이트 (di-c12-13 alkyl malate), 세테아릴 옥타노에이트 (cetearyl octanoate), 부틸렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트 (butylene glycol dicaprylate/dicaprate), 이소노닐 이소스테아레이트 (isononyl isostearate), 이소스테아릴 이소스테아레이트 (isostearyl isostearate), 코코-카프릴레이트/ 카프레이트 (coco-caprylate/ caprate), 세틸 옥타노에이트 (cetyl octanoate), 옥틸도데실 미리스테이트 (octyldodecyl myristate), 세틸 에스테르류 (cetyl esters), c10-30 콜레스테롤/라노스테롤 에스테르 (c10-30 cholesterol/lanosterol ester), 수소화 카스터 오일 (hydrogenated castor oil), 모노글리세라이드 (mono-glycerides), 디글리세라이드 (diglycerides), 트리글리세라이드 (triglycerides) 등의 에스테르류; 비스왁스 (beeswax), 카나우바 왁스 (carnauba wax), 숙토스 디스테아레이트 (sucrose distearate), PEG-8 비스왁스 (PEG-8 beeswax), 칸델리라 왁스 (candelilla (euphorbia cerifera) wax) 등의 히드로카본류; 세레신 (ceresin), 오조케리트 (ozokerite) 등의 광물류; 마카다미아유 (macadamia ternifolia nut oil), 수소화 고-에루식산 평지씨유 (hydrogenated hi-erucic acid rape seed oil), 올리브유 (olive oil), 호호바유 (jojoba oil), 혼성 해바라기유 (hybrid sunflower (Helianthus annuus) oil), 닌씨유 (neen (melia azadirachta) seed oil) 또는 들장미유 (dog rose (rosa canina) lips oil) 등의 식물류 등이 사용될 수 있으며, 바람직하게는 미네랄 오일, 스쿠알렌 (squalene), 스쿠알란 (squalane), 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 트리글리세라이드, 중간 사슬 글리세라이드, 미글리올 (myglyol), 크레모포 (cremophor), 수소화 캐스터 오일, 옥수수유, 깨유, 면실유 또는 지용성 비타민 등이 사용될 수 있다.

상기 지방산으로는 올레인산 (oleic acid), 세틸 알콜 (cetyl alcohol), 스테아릴 알콜 (stearyl alcohol), 스테아린산 (stearic acid), 미리스틱산 (myristic acid), 리놀레산 (linoleic acid) 또는 라우릭산 (lauric acid) 등이 사용될 수 있으며, 바람직하게는 올레인산, 리놀레산 또는 이소프로필 미리스틱산 등이 사용될 수 있다.

상기 수용성 고분자 기재로는 폴리에틸렌 글리콜 (이하 "PEG"라 약칭함), 카보왁스 (carbowax) 또는 폴리비닐 피롤리돈 (이하 "PVP"라 약칭함) 등이 사용될 수 있다.

상기 수용성 고분자 기재와 혼합하여 사용할 수 있는 다른 수용성 기재로는 젤라틴 (gelatin), 검류 (gum), 탄수화물류 (carbohydrate), 셀룰로오스류 (cellulose), 폴리비닐알코올 (polyvinyl alcohol), 폴리아크릴산 (polyacrylic acid), 무기물질 (inorganic) 또는 이들의 혼합물 등의 수용성 기재; 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세틸 숙신산 (HPMCAS), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀락 (shellac), 제인 (zein), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 유드라지트 L100, 유드라지트 S100, 알긴산 나트륨 또는 폴리-L-라이신 등의 장용성 기재 등을 사용할 수 있다.

상기 계면활성제로는 글리세릴 스테아레이트 (glyceryl stearate), 폴리솔베이트 60 (polysorbate 60), 폴리솔베이트 80 (polysorbate 80), 솔비탄 트리올레인산염 (sorbitan trioleate), 솔비탄 세스퀴올레인산염 (sorbitan sesquioleate), 솔비탄 스테아레이트 (sorbitan stearate), PEG-20 글리세릴 이소스테아레이트 (PEG-20 glyceryl isostearate), 세테트-25 (ceteth-25), PEG-60 수소화 카스터 오일 (PEG-60 hydrogenated castor oil), 노녹시놀-15 (nonoxynol-15), PEG-6-데실테트라데세트-20 (PEG-6-decyltetradeceth-20), 디메티콘 코폴리올 (dimethicone copolyol), 글리세릴 디이소스테아레이트 (glyceryl diisostearate), 세테트-24 (ceteth-24), 세테아릴 알콜 (cetearyl alcohol), 폴리옥시에틸렌 노니페닐 에테르 (polyoxyethylene nonylphenyl ether), PEG-40 수소화 카스터 오일 (PEG-40 hydrogenated castor oil), 세틸 디메티콘 코폴리올 (cetyl dimethicone copolyol), 폴리글리세릴-3 메틸글루코오스 디스테아레이트 (polyglyceryl-3 methylglucose distearate), PEG-100 스테아레이트 (PEG-100 stearate), 솔비탄 이소스테아레이트 (sorbitan isostearate), 라우릴 글루탐에이트 나트륨 (sodium lauryl glutamate), 코코암포디아세테이트 디나트륨 (disodium cocoamphodiacetate), 디에탄올아미드 라우릭산 (lauric acid diethanolamide), 코코넛 지방산 디에탄올아미드 (coconut fatty acid diethanolamide), N,N-비스-(2-히드록시 에틸)-코코미드 (N,N-Bis-(2-hydroxy ethyl)-cocomide) 또는 코코아미도프로필 베타인 (cocoamidopropyl betain) 등이 사용될 수 있다.

본 발명의 고형분산제제는 용해도가 낮은 모든 난용성 약물군에 이용될 수 있으나, 바람직하게는 케토코나졸 (ketoconazole); 이트라코나졸 (itraconazole) 류 및 그 유도체; 사이클로스포린 (cyclosporine); 시사프라이드 (cisapride); 아세트아미노펜 (acetaminophen); 아스피린 (aspirin); 아세틸살리실산 (acetylsalicylic acid); 인도메타신 (indomethacin); 나프록센 (naproxen); 와파린 (warfarin); 파파베린 (papaverine); 티오아벤다졸 (thiabendazole); 미코나졸 (miconazole); 시나리진 (cinnarizine); 독소루비신 (doxorubicin); 오메프라졸 (omeprazole); 콜레칼시페롤 (cholecalciferol); 멜팔란 (melfalan); 니페디핀 (nifedipine); 디곡신 (digoxin); 벤조산 (benzoic acid); 트립토판 (tryptophan); 타이로신 (tyrosine); 페닐알라닌 (phenylalanine); 아즈트레오남 (aztreonam); 이부프로펜 (ibuprofen); 펜옥시메틸페니실린 (phenoxymethylpenicillin); 탈리도마이드 (thalidomide); 메틸테스토스테론 (methyltestosterone); 프로클로페라진 (prochlorperazine); 히드로코티손 (hydrocortisone); 디데옥시퓨린 뉴클레오사이드 (dideoxypurine nucleoside); 비타민 D<sub>2</sub>; 술폰아미드 (sulfonamide); 술폰일우레아 (sulfonyleurea); 파라아미노벤조산 (p-aminobenzoic acid); 멜라토닌 (melatonin); 벤질페니실린 (benzylpenicillin); 클로람부실 (chlorambucil); 디아제핀 (diazepin); 디기톡신 (digitoxin); 히드로코티손 부테이트 (hydrocortisone butyrate); 메트로니다졸 벤조산염 (metronidazole benzoate); 톨부타마이드 (tolbutamide); 프로스타글란딘 (prostaglandin E1 (PGE<sub>1</sub>)); 플루드로코티손 (fludrocortisone); 그리세옴핀 (griseofulvin); 미코나졸 질산염 (miconazole nitrate); 류코트라이엔 비포 억제제 (leukotriene B<sub>4</sub>)

antagonist); 프로프라놀롤 (propranolol); 테오필린 (theophylline); 플러비프로펜 (flubiprofen); 벤조산 나트륨 (sodium benzoate); 벤조산 (benzoic acid); 리보플라빈 (riboflavin); 벤조디아제핀 (benzodiazepine); 페노바비탈 (phenobarbital); 글리부라이드 (glyburide); 설파디아진 (sulfadiazine); 설파에틸티아디아졸 (sulfaethylthiadiazole); 디클로페낙 나트륨 (sodium diclofenac); 피니로인 (phyniroin); 히오리다진히드로클로라이드 (hioridazinehydrochloride); 브로피리민 (bropirimine); 히드로클로로티아지드 (hydrochlorothiazide); 또는 플루코나졸 (fluconazole); 아사이클로비르 (acyclovir); 부실라민 (bucillamine); 시프로플루옥사신 (ciprofluoxacin); 아세틸-L-카르니틴 (acetyl-L-carnitine); 이트라코나졸 (itraconazole); 바클로펜 (baclofen); 소듐 알렌드로네이트 (sodium alendronate); 로보카르니틴 (lovocarnitine); 니모디핀 (nimodipine or nimodifine); 아테놀롤 (atenolol); 프라바스타틴 소듐 (pravastatin sodium); 로바스타틴 (lovastatin); 아세클로페낙 (aceclofenac); 이소트레티노인 (isotretinoin); 에티드로네이트 디소듐 (etidronate disodium); 독시플루리딘 (doxifluridine); 포스포미신 칼슘 (fosfomycin calcium); 조테핀 (zotepine); 에피나스틴 하이드로클로라이드 (epinastine hydrochloride); 카베딜롤 (carvedilol); 포시노프릴 (fosinopril); 트란돌라프릴 (trandolapril); 에트레티네이트 캡 (etretinate cap); 메테르골린 (metergoline); 머캅토퓨린 (mercaptapurine); 반코마이신 하이드로클로라이드 (vancomycin hydrochloride); 세픽심 (cefixime); 세푸록심 악세틸 (cefuroxim axetil); 디리트라마이신 (dirithramycin); 디다노신 (didanosine) 등에 이용될 수 있으며, 바람직하게는 케토코나졸, 이트라코나졸 및 그의 유도체, 시사프라이드, 아세클로페낙, 사이클로스포린 및 니페디핀 등에 이용될 수 있다.

본 발명의 고행분산분말제제를 제조하기 위해 우선, 난용성 약물을 오일, 지방산 또는 이들의 혼합물에 균등히 혼합·분산시킨 후, 상온 혹은 약 60~80 °C의 온도에서 녹인 수용성 고분자 기체에 가하여 신속히 상온으로 냉각한 다음 오븐에서 12시간 이상 건조한다. 건조된 고행분산제제를 유발에서 분말화한 후, 체를 사용하여 일정 크기의 분말을 얻는다. 전술한 바와 같이 약물을 오일, 지방산 또는 이들의 혼합물에 용해 또는 분산시키는 과정에서 오일 및 지방산을 에멀전화하여, 또는 마이크로에멀전화하여 사용할 수 있으며 또한, 이 과정에서 계면활성제를 더 첨가할 수 있다.

한편, 난용성 약물을 오일, 지방산 또는 이들의 혼합물에 균등하게 혼합, 분산시킨 후, 상온 혹은 약 60~80°C의 온도에서 녹인 수용성 고분자 기체에 가하여 혼합한 다음 상기 혼합액을 약학적으로 허용되는 핵에 분사하여 고행분산과립제제의 형태로 제조할 수도 있다.

본 발명의 고행분산제제에 대하여 증류수 및 인공장액에서의 용해도를 알아본 결과, 난용성 약물 자체의 분말에 비해 본 발명의 고행분산제제의 용해도가 증가하였으며, 특히, 올레인산을 함유한 고행분산제제 및 올레인산을 함유하는 마이크로에멀전을 사용한 고행분산제제에서 난용성 약물의 용해도가 현저히 증가함을 알 수 있었다.

한편, 본 발명의 고행분산제제에 대하여 인공위액 및 인공장액에서의 용출실험을 수행한 결과, 난용성 약물 자체의 분말에 비해 본 발명의 고행분산제제의 용출속도가 증가하였으며, 특히, 올레인산을 함유한 고행분산제제 및 올레인산을 함유하는 마이크로에멀전을 사용한 고행분산제제에서 난용성 약물의 용출속도가 현저히 증가함을 알 수 있었고, 이러한 고행분산제제에 의해 용출속도가 증가되는 현상은 약물의 난용성 조건인 인공장액에서 더욱 현저히 나타남을 알 수 있었다.

한편, 본 발명의 고행분산제제에 대하여 위장관에서의 흡수성을 알아 본 실험 결과, 단순히 가용성 기제만을 사용한 경우에도 약물의 흡수율이 약간 증가하였으나, 올레인산을 함유하는 고행분산제제에서 난용성 약물의 흡수율이 더욱 증가하였으며, 특히 올레인산을 함유하는 마이크로에멀전을 사용한 고행분산제제에서 난용성 약물의 흡수율이 현저히 증가함을 알 수 있었다.

또한, 본 발명에서 제조된 고행분산제제와 시판제제를 경구 투여한 후에 혈중농도 양상을 알아보는 비교 실험 결과, 본 발명에서 제조된 고행분산제제가 시판제제와 유사한 혈중농도 양상을 보여, 제제학적 관점에서 시판 제제를 대체할 수 있다는 것을 알 수 있었다.

이하 본 발명을 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다.

•단, 하기 실시예들은 본 발명을 예시하는 것으로 본 발명의 내용이 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

실시예에 앞서, 하기 제조예는 실시예에 사용되는 에멀전 및 마이크로에멀전의 조성을 나타낸다.

#### 에멀전

##### <제조예 1>

왁스류 : KALCHOL 6870 ..... 1.800(%)

EMERSOL 132 ..... 1.000(%)

멀티 왁스 W-445 ..... 1.700

유화제 : ATLAS G-114 ..... 1.800

ATLAS G-610 ..... 1.900

ATMOS 370 ..... 0.800

KM-105 ..... 2.000

오일류 : CRODALAN SWL ..... 1.500

LEXOL GT 865 ..... 4.000

NIKKOL CIO ..... 4.000

SUPERIOR JOJOBA OIL ..... 1.000  
 SF 1202 ..... 0.200  
 KF-96(100CS) ..... 0.300  
 DRAKEOL 7° ..... 5.000  
 스쿠알란 ..... 2.000  
 dl-a-토코페릴 아세테이트 ..... 0.100  
 POLYOLPERPOLYMER-2 ..... 0.200  
 수상 : DI-WATER ..... 60.852  
 글리세린 ..... 2.000  
 P.G ..... 7.000  
 NATURAL EXT. AP ..... 0.500  
 LUBRAGEL CG ..... 0.200  
 카보플 940 ..... 0.100  
 KELTROL F ..... 0.020  
 수산화나트륨 ..... 0.028

## &lt;제조예 2&gt;

왁스류 : KALCHOL 6870 ..... 1.800  
 EMERSOL 132 ..... 1.000  
 멀티 왁스 W-445 ..... 1.700  
 유화제 : RHEODOL AO-15 ..... 0.800  
 RHEODOL MS-162 ..... 2.000  
 RHEODOL TW-S120 ..... 1.900  
 KM-105 ..... 2.000  
 오일류 : CRODALAN SWL ..... 1.500  
 LEXOL GT 865 ..... 5.000  
 NIKKOL CIO ..... 2.500  
 마카다미아 열매유 ..... 1.000  
 SF 1202 ..... 0.300  
 KF-96(100CS) ..... 0.300  
 DRAKEOL 7 ..... 7.000  
 스쿠알란° ..... 0.500  
 dl-a-토코페릴 아세테이트 ..... 0.100  
 POLYOLPERPOLYMER-2 ..... 0.100  
 수상 : DI-WATER ..... 61.780  
 글리세린 ..... 2.000  
 1,3-B.G ..... 6.000  
 NATURAL EXT. AP ..... 0.300  
 LUBRAGEL CG ..... 0.200

카보플 940 ..... 0.100  
 KELTROL F ..... 0.020  
 T E A ..... 0.100

## &lt;제조예 3&gt;

왁스류 : KALCHOL 6870 ..... 0.500

EMERSOL 132 ..... 0.500

비스 왁스 ..... 0.400

유화제 : ATLAS G-114 ..... 2.200

ATLAS G-610 ..... 0.800

ATMOS 370 ..... 0.800

KM-105 ..... 0.700

오일류 : CRODALAN SWL ..... 0.500

LEXOL GT 865 ..... 3.000

NIKKOL CIO ..... 3.000

SUPERIOR JOJOBA OIL® ..... 0.500

SF 1202 ..... 0.200

KF-96(100CS) ..... 0.100

DRAKEOL 7 ..... 3.000

스쿠알란 ..... 0.500

dl-a-토코페릴 아세테이트 ..... 0.100

POLYOLPERPOLYMER-2 ..... 0.200

수상 : DI-WATER ..... 74.146

글리세린 ..... 2.000

P. G ..... 6.000

NATURAL EXT. AP ..... 0.500

LUBRAGEL CG ..... 0.200

카보플 940 ..... 0.100

KELTROL F ..... 0.020

수산화나트륨 ..... 0.0336

## &lt;제조예 4&gt;

왁스류 : KALCHOL 6870 ..... 0.400

EMERSOL 132 ..... 0.500

멀티 왁스 W-445 ..... 0.400

유화제 : RHEODOL AO-15 ..... 0.800

RHEODOL MS-165 ..... 2.200

RHEODOL TW-S120 ..... 0.800

KM-105 ..... 0.600

오일류 : CRODALAN SWL ..... 0.500

LEXOL GT 865 ..... 3.000

NIKKOL CIO ..... 2.000

마카다미아 열매유 ..... 1.000

SF 1202 ..... 0.400

DRAKEOL 7 ..... 4.500

스쿠알란 ..... 0.500

dl-a-토코페릴 아세테이트 ..... 0.100

POLYOLPERPOLYMER-2 ..... 0.100

수상 : DI-WATER ..... 73.480

글리세린 ..... 2.000

1,3-B.G ..... 6.000

NATURAL EXT. AP ..... 0.300

LUBRAGEL CG ..... 0.200

카보폴 941 ..... 0.100

KELTROL F ..... 0.020

T E A ..... 0.100

마이크로에멀전

<제조예 5>

왁스류 : 세틸 알콜 ..... 3.000

유화제 : NIKKOL HCO-60 ..... 5.000

RHEODOL TW-O120 ..... 5.000

크레모포 EL ..... 20.000

오일류 : I.P.M ..... 5.000

CAPTEX ..... 5.000

수상 : DI-WATER ..... 52.000

에탄올 ..... 5.000

<제조예 6>

유화제 : NIKKOL HCO-60 ..... 5.000

RHEODOL TW-O120 ..... 5.000

크레모포 EL ..... 25.000

오일류 : I.P.M ..... 5.000

라놀린유 ..... 5.000

CAPTEX ..... 5.000

수상 : DI-WATER ..... 50.000

<제조예 7>



계면활성제 : LABRASOL ..... 15.000  
 보조계면활성제 : 폴리글리세릴 올레인산염 ..... 5.000  
 ◦ PLURL OLEIQUE ..... 5.000  
 유상 : LABRAFIL M1994CS ..... 4.500  
 보조용매 : 트랜스쿠톨 ..... 5.000  
 수상 : 인산완충액(pH 6) ..... 64.500

## &lt;제조예 8&gt;

유상 : GELUCIRE 44/14 ..... 11.429  
 GELUCIRE 48/09 ..... 11.429  
 계면활성제 : LABRAFAC CM 10 ..... 10.714  
 보조계면활성제 : LAUROGLYCOL ..... 7.143  
 ◦ 트랜스쿠톨 ..... 59.285

## &lt;제조예 9&gt;

수상 : 물(완충액) ..... 57.050  
 생리식염수 ..... 4.000  
 포도당 ..... 1.000  
 프로필렌 글리콜PEG 300,400 ..... 5.000  
 글리세롤 ..... 5.000  
 유상 : 지방산의 에스테르류 ..... 5.000  
 변성 식물유 ..... 0.500  
 실리콘 오일 ..... 0.500  
 보조계면활성제 : 긴사슬 알콜 ..... 3.750  
 ◦ 글리콜의 유도체 ..... 2.500  
 ◦ 프로필렌 글리콜의 유도체 ..... 1.200  
 ◦ 폴리글리세롤의 유도체 ..... 4.500  
 계면활성제 : 비이온성 계면활성제 ..... 10.000

## &lt;제조예 10&gt;

유상 : 올레인산 ..... 6.250  
 계면활성제 : 트윈 80 ..... 12.500  
 보조계면활성제 : 트랜스쿠톨 ..... 8.750  
 수상 : 물 ..... 72.500

## &lt;제조예 11&gt;

유상 : 카프텍스 ..... 5.000  
 계면활성제 : 크레모포 ..... 12.500  
 보조계면활성제 : 트랜스쿠톨 ..... 6.250  
 수상 : 물 ..... 76.250

## &lt;비교예 1&gt;

PEG 6000 90 g을 약 70 ℃의 온도에서 녹인 후, 녹인 PEG 용액에 케토코나졸 10 g을 가하여 신속히 상온으로 냉각한 다음 오븐에서 12시간 이상 건조하였다. 건조된 고형분산제제를 유발에서 곱게 갈아 분말로 만든 후, 체를 사용하여 일정 크기의 분말을 얻었다.

## &lt;실시예 1&gt;

PEG 6000 85 g을 약 70 ℃의 온도에서 녹인 후, 케토코나졸 10 g을 올레인산 5 g에 녹여 균등하게 혼합·분산시킨 다음 PEG 용액에 가하여 신속히 상온으로 냉각한 다음 오븐에서 12시간 이상 건조하였다. 건조된 고형분산제제를 유발에서 곱게 갈아 분말로 만든 후, 체를 사용하여 일정 크기의 분말을 얻었다..

## &lt;실시예 2&gt;

PEG 6000 80 g을 약 70 ℃의 온도에서 녹인 후, 케토코나졸 10 g을 올레인산 5 g 및 트윈 80 (Tween 80)에 녹여 균등히 혼합·분산시킨 다음, 상기 PEG 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

## &lt;실시예 3&gt;

PEG 6000 80 g을 약 70 ℃의 온도에서 녹인 후, 케토코나졸 10 g을 이소프로필미리스테이트 5 g에 녹여 균등히 혼합·분산시킨 다음, 상기 PEG 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

## &lt;실시예 4&gt;

PEG 6000 80 g을 약 70 ℃의 온도에서 녹인 후, 케토코나졸 10 g을 리퀴드 파라핀 (liquid paraffin) 5 g에 녹여 균등히 혼합·분산시킨 다음, 상기 PEG 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

## &lt;실시예 5&gt;

PEG 6000 80 g을 약 70 ℃의 온도에서 녹인 후, 케토코나졸 10 g을 크레모포 5 g에 녹여 균등하게 혼합·분산시킨 다음, 상기 PEG 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

## &lt;실시예 6&gt;

PEG 6000 80 g을 약 70 ℃의 온도에서 녹인 후, 케토코나졸 10 g을 크레모포 5 g 및 트윈 80 5 g에 녹여 균등하게 혼합·분산시킨 다음, 상기 PEG 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

## &lt;실시예 7&gt;

PEG 6000 80 g을 약 70 ℃의 온도에서 녹인 후, 케토코나졸 10 g을 이소프로필미리스테이트 5 g 및 트윈 80 5 g에 녹여 균등하게 혼합·분산시킨 다음, 상기 PEG 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

## &lt;실시예 8&gt;

PEG 6000 80 g을 약 70 ℃의 온도에서 녹인 후, 케토코나졸 10 g을 리퀴드 파라핀 5 g 및 트윈 80 5 g에 녹여 균등하게 혼합·분산시킨 다음, 상기 PEG 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

## &lt;실시예 9&gt;

우선, 크레모포 5 g, 올레인산 5 g, 알콜 35 g 및 트랜스쿠톨 (Transcutol) 1g을 함유하는 마이크로에멀전에 케토코나졸 10 g을 녹여 균등하게 혼합·분산시킨 후, 오븐에서 알콜을 증발시켰다. 건조된 고형 성분을 미리 70 ℃의 온도에서 녹인 43 g의 PEG 6000 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

## &lt;실시예 10&gt;

우선, 크레모포 5 g, 올레인산 5 g 및 트랜스쿠톨 1 g을 함유하는 마이크로에멀전에 케토코나졸 10 g을 녹여 균등하게 혼합한 후 증류수 35 g을 가하여 분산시킨 다음 오븐에서 증류수를 증발시켰다. 건조된 고형 성분을 미리 70 ℃의 온도에서 녹인 43 g의 PEG 6000 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

## &lt;실시예 11&gt;

우선, 올레인산 5 g에 케토코나졸 10 g을 녹여 균등하게 혼합·분산시킨 후, 장용성 기재인 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (hydroxypropylmethylcellulose) 40 g을 미리 70 ℃의 온도에서 녹인 40 g의 PEG 6000 용액에 가하고, 여기에 상기 혼합물을 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

#### <실시예 12>

PEG 6000 80 g을 약 70 ℃의 온도에서 녹인 후, 이트라코나졸 10 g을 올레인산 5 g에 녹여 균등하게 혼합·분산시킨 다음, 상기 PEG 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

#### <실시예 13>

우선, 올레인산 5 g에 이트라코나졸 10 g을 녹여 균등하게 혼합·분산시킨 후, 장용성 기재인 히드록시프로필메틸셀룰로오스 40 g을 미리 70 ℃의 온도에서 녹인 40 g의 PEG 6000 용액에 가하여 가하고, 여기에 상기 혼합물을 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

#### <실시예 14>

PEG 6000 80 g을 약 70 ℃의 온도에서 녹인 후, 이트라코나졸 유도체 (동아제약 합성) 10 g을 올레인산 5 g에 녹여 균등하게 혼합·분산시킨 다음, 상기 PEG 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

#### <실시예 15>

PEG 6000 80 g을 약 70 ℃의 온도에서 녹인 후, 사이클로스포린 10 g을 올레인산 5 g에 녹여 균등하게 혼합·분산시킨 다음, 상기 PEG 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

#### <실시예 16>

우선, 사이클로스포린 10 g을 올레인산 5 g에 녹여 균등하게 혼합·분산시킨 후, 장용성 기재인 히드록시프로필메틸셀룰로오스 40 g을 미리 70 ℃의 온도에서 녹인 40 g의 PEG 6000 용액에 가하고, 여기에 상기 혼합물을 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

#### <실시예 17>

PEG 6000 80 g을 약 70 ℃의 온도에서 녹인 후, 시사프라이드 10 g을 올레인산 5 g에 녹여 균등하게 혼합·분산시킨 다음, 상기 PEG 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

#### <실시예 18>

PEG 6000 80 g을 약 70 ℃의 온도에서 녹인 후, 시사프라이드 10 g을 올레인산 5 g 및 트윈 80 5 g에 녹여 균등하게 혼합·분산시킨 다음, 상기 PEG 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

#### <실시예 19>

우선, 크레모포 10 g, 올레인산 5 g 및 트랜스쿠를 7 g을 함유하는 마이크로에멀전에 이트라코나졸 10 g을 녹여 균등하게 혼합·분산시킨 후, 오븐에서 알콜을 증발시켰다. 건조된 고형 성분을 미리 70 ℃의 온도에서 녹인 43 g의 PEG 6000 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

#### <실시예 20>

우선, 크레모포 10 g, 카프텍스 (captex) 4 g 및 트랜스쿠를 5 g을 함유하는 마이크로에멀전에 사이클로스포린 10 g을 녹여 균등하게 혼합·분산시킨 후, 오븐에서 알콜을 증발시켰다. 건조된 고형 성분을 미리 70 ℃의 온도에서 녹인 43 g의 PEG 6000 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

#### <실시예 21>

우선, 크레모포 10 g, 올레인산 5 g 및 트랜스쿠를 7 g을 함유하는 마이크로에멀전에 시사프라이드 10 g을 녹여 균등하게 혼합·분산시킨 후, 오븐에서 알콜을 증발시켰다. 건조된 고형 성분을 미리 70 ℃의 온도에서 녹인 43 g의 PEG 6000 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

#### <실시예 22>

PVP 80 g을 녹인 후, 케토코나졸 10 g을 올레인산 5 g에 녹여 균등하게 혼합·분산시킨 다음, 상기 PVP 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

## &lt;실시에 23&gt;

PVP 80 g을 녹인 후, 올레인산 5 g을 함유하는 마이크로에멀전에 케토코나졸 10 g을 가하여 균등하게 혼합·분산시킨 것을 녹인 PVP 용액에 가하여 실시예 1과 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

## &lt;비교예 2&gt;

•PEG 6000 2.5g을 약 75℃의 온도에서 녹인 후, 녹인 PEG 용액에 아세클로페낙 1.75g을 가하여 신속히 냉각한 다음, 동결 건조기에서 24시간 이상 동결 건조하였다. 건조된 고형분산제제를 그라인더에서 곱게 갈아 분말로 만든 후, 체를 사용하여 일정크기의 분말을 얻었다.

## &lt;실시에 24&gt;

•PEG 6000 2.5g을 약 75℃의 온도에서 녹인 후, 아세클로페낙 1.75g을 올레인산 0.25g과 트윈 80 (Tween 80) 0.50g에 녹여 균등하게 혼합 및 분산시킨 것을 녹인 PEG 용액에 가하여 신속히 냉각한 다음, 동결건조기에서 24시간 이상 동결 건조하였다. 건조된 고형분산제제를 그라인더에서 곱게 갈아 분말로 만든 후, 체를 사용하여 일정크기의 분말을 얻었다..

## &lt;실시에 25&gt;

•PEG 6000 2.5g을 약 75℃의 온도에서 녹인 후, 아세클로페낙 1.75g을 크레모포 0.25g과 트윈 80 0.50g에 녹여 균등하게 혼합 및 분산시킨 것을 녹인 PEG 용액에 가하여 실시예 24와 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

## &lt;실시에 26&gt;

•PEG 6000 2.5g을 약 75℃의 온도에서 녹인 후, 아세클로페낙 1.75g을 라브라솔 0.25g과 트윈 80 0.50g에 녹여 균등하게 혼합 및 분산시킨 것을 녹인 PEG 용액에 가하여 실시예 24와 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

## &lt;실시에 27&gt;

•PEG 6000 2.5g을 약 75℃의 온도에서 녹인 후, 아세클로페낙 1.75g을 트랜스쿠를0.25g과 트윈 80 0.50g에 녹여 균등하게 혼합 분산시킨 것을 녹인 PEG 용액에 가하여 실시예 24와 같은 방법으로 일정 크기의 분말을 얻었다.

## &lt;실시에 28&gt;

•아세클로페낙 10g, 올레인산 2.5g, 트윈 80 2.5g, 탈크(talc) 5g과 PEG 6000 10g을 섞어 약 80℃의 온도로 가온한 다음 다시 알콜 150ml에 섞고 균등하게 혼합하였다. 상기 혼합액을 유동층 코팅장치 (노즐 0.8mm)를 사용하여 4ml/min의 속도로 35g의 슈가 미립구(sugar spheres)에 분사하여 고형분산과립을 제조하였다. 상기와 같이 제조된 과립을 빈 캡슐에 충전하여 캡슐로 제조하였다.

## &lt;실시에 29&gt;

•아세클로페낙 10g, 올레인산 2.5g, 트윈 80 2.5g, 탈크 3g, 유드래짓(Eudragit, 독일 Rh  $\phi$  m pharm사 제품) RS30D 25g과 유드래짓 L30D 25g을 균등하게 혼합하였다. 상기 혼합액을 유동층 코팅장치 (노즐 0.8mm)를 사용하여 4ml/min의 속도로 분사하여, 실시예 28에서 제조된 약물이 함유된 35g의 슈가 미립구(sugar spheres)에 코팅하였다.

## &lt;실시에 30&gt;

•아세클로페낙 10g, 올레인산 2.5g, 트윈 80 2.5g, 탈크 3g, 유드래짓 RS30D 50g를 균등히 혼합한 후 유동층 코팅장치 (노즐 0.8mm)를 사용하여 4ml/min의 속도로 분사하여, 실시예 28에서 제조된 약물이 함유된 35g의 슈가 미립구(sugar spheres)에 상기 혼합액을 코팅하였다.

## &lt;실시에 31&gt;

•시사프라이드 2.5g, 올레인산 2.5g, 트윈 80 2.5g, 탈크 5g과 PEG 6000 23g을 약 80℃의 온도로 가온한 후 다시 아세톤/물의 1:1 혼합액 150 ml와 섞었다. 상기 혼합액을 유동층 코팅장치 (노즐 0.8mm)를 사용하여 4ml/min의 속도로 100g의 슈가 미립구에 분사하여 고형분산과립을 제조하였다.

## &lt;실시에 32&gt;

•시사프라이드 2.5g, 올레인산 2.5g, 트윈 80 2.5g, 탈크 3g, 유드래짓 RS30D 25g과 유드래짓 L30D 25g을 아세톤 150ml와 균등히 혼합한 후 유동층 코팅장치 (노즐 0.8mm)를 사용하여 4ml/min의 속도로 실시예 31에서 제조된 약물이 함유된 70g의 슈가 미립구에 분사하여 코팅하였다

## &lt;실시예 33&gt;

아세클로페낙, 유당, 전분 및 탈크 등을 혼합하여 기존의 일반적인 방법으로 정제를 제조한 후 아세클로페낙 2.5g, 올레인산 2.5g, 트윈 80 2.5g, 탈크 3g, 유드래짓 RS30D 25g 과 유드래짓 L30D 25g을 균등하게 혼합한 액을 유동층 코팅장치(노즐 0.8mm)를 사용하여 4ml/min의 속도로 분사하여 고형분산 정제를 제조하였다.

## &lt;실시예 34&gt;

시사프라이드, 유당, 전분 및 탈크 등을 혼합하여 기존의 일반적인 방법으로 정제를 제조한 후, 시사프라이드 2.5g, 올레인산 2.5g, 트윈 80 2.5g, 유드래짓 RS30D 25g 과 유드래짓 L30D 25g을 균등하게 혼합한 액을 유동층 코팅장치(노즐 0.8mm)를 사용하여 4ml/min의 속도로 분사하여 고형분산 정제를 제조하였다.

## &lt;실험예 1&gt; 고형분산제에 함유된 난용성 약물의 증류수 및 인공장액에서의

## 용해도 측정

상기 <비교예> 및 <실시예>에서 제조된 난용성 약물을 함유하는 다양한 조성의 고형분산제에 대해 증류수 및 인공장액에서의 용해도를 측정하기 위한 실험을 하였다. 먼저, 2 g의 고형분산제에 증류수와 인공장액 각각에 녹여 얻어진 현탁액을 0.2  $\mu$ m 밀리포아 여과지(Millipore, Waters, Milford, MA, USA)로 여과한 후, 적절히 희석하여 약물 농도를 정량하였다. 그 결과 얻어진, 고형분산제에 함유된 난용성 약물의 용해도는 표 1에 나타나 있다.

[표 1]

고형분산제에 함유된 케토코나졸의 증류수 및 인공장액에서의 용해도

고형분산제	용 해 도 ( $\mu$ g/ml)	
	증 류 수	인 공 장 액
케토코나졸 분말	0.10	2.08
비교예	3.77	-
실시예 1	41.4	44.8
실시예 2	73.9	-
실시예 3	2.47	-
실시예 4	2.28	-
실시예 5	8.02	-
실시예 6	12.0	-
실시예 7	6.31	-
실시예 8	12.2	-
실시예 9	72.8	50.7
실시예 10	63.6	37.8

표 1에 나타난 바와 같이, 용액이 증류수인 경우 올레인산을 함유하는 고형분산제에서의 약물의 용해도가 현저히 증가되었음을 알 수 있으며, 특히 올레인산을 함유하는 마이크로에멀전을 사용하여 고형분산제 제조한 경우 증류수 및 인공장액에서의 약물의 용해도가 현저히 증가되었음을 알 수 있었다.

## &lt;실험예 2&gt; 고형분산제에 함유된 난용성 약물의 인공위액 및 인공장액에서의 용출속도 측정

상기 <실시예>에서 제조된 케토코나졸 또는 시사프라이드 각각을 함유하는 고형분산제에 대하여 인공위액 및 인공장액에서의 용출실험을 수행하였다.

용출시험은 대한약전 제 6 개정 (KP VI)에 기재되어 있는 패들 (paddle)법에 의하여 인공위액 및 인공장액에서 수행하였다. 온도는  $37 \pm 0.5$  °C로, 패들의 회전 속도는 50 rpm로 한 상태에서, 시간에 따라 인공위액 및 인공장액으로부터 시료를 취한 후 0.2  $\mu$ m 밀리포아 여과지로 여과하여 여과액의 약물 농도를 정량하였다. 그 결과 얻어진 다양한 고형분산제에 함유된 난용성 약물의 인공위액 및 인공장액에서의 용출농도 및 비율(%)이 표 2와 표 3에 각각 나타나 있다.

[표 2]

고형분산제에 함유된 난용성 약물의 인공위액에서의 용출농도( $\mu$ g/ml) 및 용출율(%)

시간(h)	0.25	0.5	0.75	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	6.0
제제									
케토코나졸 분말	432 (72.0)	437 (72.8)	436 (72.7)	436 (72.6)	434 (72.4)	439 (73.2)	437 (72.7)	435 (72.5)	437 (72.7)
실시예 1	46.7 (95.9)	49.4 (101.5)	50.5 (103.8)	50.8 (104.3)	50.8 (104.3)	50.6 (104.1)	50.4 (103.6)	50.5 (103.7)	50.5 (103.8)
실시예 2	49.5 (108.9)	51.6 (113.5)	52.7 (115.9)	53.1 (116.9)	53.5 (117.7)	53.4 (117.4)	52.9 (116.4)	82.9 (116.4)	53.0 (116.6)

실시예 3	51.6 (107.5)	51.6 (107.6)	52.7 (109.9)	53.1 (110.8)	53.5 (111.6)	53.8 (112.2)	53.0 (110.6)	53.4 (111.3)	53.0 (110.7)
실시예 4	51.7 (112.3)	51.4 (111.8)	51.4 (111.7)	51.2 (111.3)	51.6 (112.2)	52.0 (113.0)	51.5 (111.9)	50.9 (110.6)	51.8 (112.6)
실시예 5	50.3 (111.5)	50.9 (112.7)	50.4 (111.7)	50.7 (112.3)	50.9 (112.7)	50.8 (112.4)	50.8 (112.4)	60.0 (112.9)	50.7 (112.3)
실시예 6	45.8 (99.0)	46.3 (100.0)	46.2 (99.8)	46.2 (99.9)	46.2 (99.9)	45.8 (98.9)	45.6 (98.5)	45.1 (97.5)	45.8 (99.1)
실시예 7	48.8 (100.4)	48.8 (100.4)	48.9 (100.4)	48.9 (100.6)	49.0 (100.9)	49.9 (102.5)	49.9 (102.7)	50.2 (103.2)	50.1 (102.9)
실시예 8	46.5 (104.3)	45.8 (102.8)	45.9 (102.9)	45.5 (102.1)	46.4 (104.2)	46.4 (104.1)	45.8 (102.8)	45.3 (101.7)	45.6 (102.3)
시사프라이드 분말	-	5.249 (51.57)	-	5.492 (54.51)	5.914 (58.63)	6.243 (61.81)	6.173 (61.22)	-	6.446 (65.80)
실시예 17	-	8.83 (85.27)	-	8.74 (84.09)	9.12 (87.9)	8.79 (84.54)	9.13 (87.81)	-	9.30 (89.47)
실시예 18	-	9.84 (103.2)	-	9.74 (102.1)	10.03 (105.2)	9.93 (104.3)	9.76 (102.4)	-	9.68 (101.5)

표 2 에 나타난 바와 같이, 케토코나졸은 약물 자체가 산성이므로 인공위액에서 어느정도 용출이 되었으나, 올레인산 함유 고형분산제제로부터의 약물의 용출이 상대적으로 더욱 증가되어 <실험예 1>의 결과와 같은 경향을 나타내었다. 한편 시사프라이드도 약물 자체의 용해도로 인해 어느 정도 용출이 되었으나, 고형분산제제로부터의 약물용출이 상대적으로 더욱 증가되어 케토코나졸과 같은 결과를 보였다.

[표 3]

고형분산제제에 함유된 난용성 약물의 인공장액에서의 용출농도( $\mu\text{g/ml}$ ) 및 용출율(%)

시간(h)	0.25	0.5	0.75	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	6.0
제제									
케토코나졸 분말	1.84 (0.092)	1.89 (0.095)	1.91 (0.096)	1.92 (0.096)	1.94 (0.097)	1.99 (0.099)	1.98 (0.099)	2.05 (0.103)	2.08 (0.104)
비교예	3.05 (4.99)	3.38 (5.53)	3.69 (6.05)	3.71 (6.08)	3.75 (6.14)	3.84 (6.29)	3.87 (6.33)	3.87 (6.34)	4.32 (7.08)
실시예 1	4.89 (10.05)	5.14 (10.56)	5.68 (11.67)	5.80 (11.91)	5.17 (10.61)	5.2 (10.68)	5.2 (10.68)	5.32 (0.92)	6.00 (12.33)
실시예 2	3.55 (7.82)	3.61 (7.94)	3.71 (8.15)	3.98 (8.75)	3.7 (8.13)	3.97 (8.73)	4.09 (8.98)	4.11 (9.04)	4.29 (9.42)
실시예 3	1.44 (3.00)	1.45 (3.04)	1.46 (3.05)	1.67 (3.47)	1.77 (3.69)	1.92 (3.99)	1.95 (4.06)	2.14 (4.47)	2.36 (4.92)
실시예 4	1.03 (2.23)	1.27 (2.76)	1.31 (2.84)	1.36 (2.95)	1.45 (3.15)	1.48 (3.21)	1.57 (3.41)	1.63 (3.54)	1.69 (3.67)
실시예 5	2.21 (4.89)	2.23 (4.94)	2.21 (5.03)	2.27 (5.10)	2.31 (5.15)	2.33 (5.46)	2.47 (5.26)	2.38 (5.34)	2.40 (5.30)
실시예 6	2.78 (6.00)	2.53 (5.47)	2.42 (5.23)	2.54 (5.49)	2.19 (4.72)	2.41 (5.21)	2.3 (4.97)	2.34 (5.06)	2.45 (5.29)
실시예 7	2.09 (4.28)	2.03 (4.16)	2.1 (4.31)	2.20 (4.51)	2.07 (4.26)	2.2 (4.52)	2.16 (4.43)	2.08 (4.26)	2.08 (4.26)
실시예 8	2.26 (5.07)	2.51 (5.61)	2.42 (5.42)	2.64 (5.92)	2.58 (5.77)	2.57 (5.76)	2.42 (5.41)	2.52 (5.64)	2.59 (5.81)
실시예 9	3.55 (10.70)	3.95 (11.89)	4.12 (12.41)	4.27 (12.86)	4.28 (12.88)	4.34 (13.08)	4.38 (13.19)	4.38 (13.20)	4.36 (13.13)
실시예 10	2.37 (6.75)	2.48 (7.05)	2.39 (6.79)	2.14 (6.08)	2.78 (7.92)	2.67 (7.60)	3.42 (9.72)	3.61 (10.27)	3.63 (10.33)
시사프라이드 분말	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.005 (0.047)	0.0287 (0.27)	0.0745 (0.618)
실시예 17	-	2.43 (20.15)	-	3.22 (26.7)	2.70 (22.42)	2.66 (22.1)	2.64 (21.94)	3.10 (25.73)	3.99 (33.12)
실시예 18	-	6.34 (63.0)	-	6.75 (67.01)	6.56 (65.15)	6.55 (65.05)	6.69 (66.46)	6.74 (66.9)	6.96 (69.05)

고형분산제제에 의해 두 약물의 용출속도가 개선되는 효과는 두 약물의 난용성 조건인 인공장액에서 그 효과가 더욱 확실히 나타났다. 표 3 에 나타난 바와 같이, 지방산 및 오일을 함유하는 고형분산제제로부터의 약물 용출이 약물 분말에 비하여 우수하였고, 올레인산을 함유한 고형분산제제의 경우 그 개선효과가 더욱 향상되었으며, 특히 올레인산을 함유하는 마이크로에멀전을 사용하여 고형분산제제를 제조한 경우에 약물 용출이 더욱 현저하게 개선된 것을 알 수 있었다.

한편, 상기 <실시예>에서 제조된 이트라코나졸, 그의 유도체 및 사이클로스포린 각각을 함유하는 고휘분산제제에 대하여 인공위액 및 인공장액에서의 용출실험을 수행한 결과가 표 4 에 나타나 있다. 이 경우에도 역시 올레인산을 함유한 고휘분산제제로부터의 약물의 용출이 약물 분말에 비하여 우수함을 알 수 있었다.

[표 4]

고형분산제제에 함유된 난용성 약물의 인공위액 및 인공장액에서의 용출 농도( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

	인공위액						인공장액					
시간(분)	5	15	30	60	90	120	5	15	30	60	90	120
제제												
이트라코나졸 분말	14.4	16.4	17.4	16.7			0.05	0.05	0.05	0.05	-	-
실시예 12	292	293	321	331			130	95.0	146	102	-	-
실시예 13	138	160	179	192			246	214	204	203	-	-
이트라코나졸 유도체	96.9	156.2	189.2	211.0	216.7		-	-	-	-	-	-
실시예 14	204.5	198.6	232.6	252.9	259.8		-	-	-	-	-	-
사이클로스포린 분말	-	-	1.8	1.7	-	1.9	-	-	2.1	2.3	-	2.5
실시예 15	-	-	111.4	94.8	-	71.7	-	-	102.8	99.4	-	91.0
실시예 16	-	-	11.1	10.8	-	9.8	-	-	595.0	66.3	-	56.7

<실험예 3> 고휘분산제제에 함유된 난용성 약물의 토끼 위장관에서의 흡수성

#### 조사

상기 <실시예>에서 제조된 고휘분산제제에 함유된 케토코나졸의 토끼 위장관(jejunum)에서의 흡수성을 알아보기 위한 실험을 하여 그 결과를 표 5 에 나타내었다. 먼저, 토끼의 귀정맥에 공기를 주입하여 치사시킨 후, 위, 십이지장, 공장, 회장, 대장 및 직장을 적출하여 37 ℃의 생리식염수로 세척하였다. 적출된 조직을 프란츠 확산 셀 (Franz diffusion cell)의 리셉터와 도너 사이에 고정하고, 리셉터에는 생리식염수를 가하여 37 ℃를 유지하면서 마그네틱 교반자를 넣고 교반하였다. 도너에 <실시예>에서 제조한 고휘분산제제를 가한 후, 약 6시간동안 일정 시간에 리셉터로부터 생리식염수를 취하여 투과된 약물 농도를 정량하였다. 리셉터로부터 약물을 취한 후에는 신선한 생리식염수를 보충하여 전체 생리식염수의 양이 변하지 않도록 하였다.

[표 5]

고형분산제제에 함유된 케토코나졸의 토끼 위장관에서의 장관 흡수율( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )

시간(h)	0.3	0.67	1	1.5	2	3	4	6
제제								
비교예	0	0.92	2.45	4.50	4.67	5.15	5.56	5.95
실시예 1	0	1.72	3.44	5.46	9.10	10.2	11.6	13.2
실시예 9	0.50	2.78	5.50	9.83	15.5	16.3	18.6	22.4

표 5 에 나타난 바와 같이, 올레인산을 함유한 고휘분산제제를 사용한 경우, 단순히 가용성 기제를 가한 <비교예>의 경우에 비해 케토코나졸의 위장관 흡수율이 더욱 증가하였다. 특히 올레인산을 함유하는 마이크로에멀전을 가하여 고휘분산제제를 제조한 경우에 케토코나졸의 위장관 흡수율이 현저히 개선되어 <실험예 1> 내지 <실험예 3>과 같은 결과를 얻었다.

<실험예 4> 난용성 약물 함유 고휘분산제제와 시판제제의 혈중농도 양상 비교

#### 실험

국립 보건원에서 구입한 250~310 g의 실험용 수컷 흰쥐 (Sprague-Dawley계)를 약 1~2 주일 동안 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 실험전 날부터 절식시킨 쥐를 에테르로 마취시키고 좌측 대퇴 동맥을 캐날레이션 (cannulation)하여, 80 IU/ml의 헤파린 (heparin)이 채워진 주사기가 연결되어 있는 관을 삽입하였다. 약 2시간이 지나 쥐가 마취에서 깨어나면, 본 발명의 사이클로스포린 함유 고휘분산제제 현탁액 또는 시판제제를 경구용 зонде (sonde)를 사용하여 투여한 후, 일정시간에 좌측 대퇴 동맥으로부터 혈액을 채혈하여 혈중 약물 농도를 정량하였다.

도 1 은 실험용 쥐에 사이클로스포린 함유 고휘분산제제 현탁액 또는 시판제제를 투여한 후, 사이클로스포린의 혈중농도를 시간의 변화에 따라 측정한 결과를 나타낸 그래프이다. 도 1 에서 보는 바와 같이, 본 발명의 방법으로 사이클로스포린 함유 고휘분산제제는 혈중농도의 변화 양상이 시판제제 (Neoral)와 비슷하였다. 전체적으로 혈중농도는 약간 낮은 경향을 나타내었으나, 제제학적 관점에서 볼 때, 본 발명의 사이클로스포린 함유 고휘분산제제가 액체약물을 함유하는 시판 제제를 대체할 수 있음을 알 수 있다.

한편, 비글견(beagle dog)을 사용하여 본 발명의 이트라코나졸 함유 고휘분산제제 또는 시판제제를 경구로 투여한 후, 일정 시간에 정맥으로부터 채혈하여 혈중 약물 농도를 정량하여 그 결과를 표 6 에 나타내었다.

[표 6]

절식 및 비절식 개에 이트라코나졸 함유 고형분산제제 또는 시판제제를 투여한 후의 시간에 따른 혈중농도( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

시간(h)		1	2	3	4	6	8	10	24
제제									
절식	실시에 12	0	0.03	0.03	0.04	0.03	0.02	0.02	0.02
	실시에 13	0.02	0.06	0.07	0.08	0.10	0.07	0.04	0.03
	이타졸(시판제제)	0	0.06	0.04	0.03	0.09	0.03	0.06	0.03
비절식	실시에 13	0.12	0.41	0.38	0.44	0.43	0.43	0.42	0.36
	이타졸(시판제제)	0.30	0.60	0.79	0.58	0.54	0.44	0.41	0.30

표 6 에서 보는 바와 같이, 이트라코나졸 함유 고형분산제제와 시판제제(이타졸)는 절식 개에서 비슷한 혈중농도 양상을 나타내었으나, 실시에 12의 경우는 낮은 값을 보였다. 한편, 비절식 개에서는 시판제제를 투여한 경우에 약물의 최고 혈중농도가 높고 최고 혈중농도에 도달하는 시간이 빠른 반면, 실시에 13의 경우 혈중농도가 일정하게 유지되는 경향을 나타내었는데 이는 위장관에서의 가용화 특성 때문이다.

<실험예 5> 아세클로페낙의 여러 비이클 (Vehicles) 에서의 용해도 측정.

여러 종류의 비이클 5ml에 과량의 아세클로페낙을 넣은 시험관을 약물이 더 이상 녹지 않을때까지 충분히 볼텍싱 (Vortexing) 하여 37℃ 항온수조(Water bath)에서 3일간 방치후 0.2 $\mu\text{m}$  밀리포아 여과지 (Millipore, Waters, Milford, MA, USA)로 여과하고 적절히 희석하여 약물 농도를 정량하였다. 그 결과, 얻어진 여러 비이클에서의 아세클로페낙의 용해도를 표 7 에 나타내었다.

[표 7]

아세클로페낙의 여러 비이클 (Vehicles) 에서의 용해도

비이클 (Vehicles)	용해도( $\text{mg}/\text{mL}$ )
트랜스쿠톨(Transcutol)	149.34
라브라솔(Labrasol)	114.83
트윈 80(Tween80)	98.70
트윈 20(Tween20)	85.71
크레모포(Cremophor) EL	40.92
크레모포(Cremophor) RH40	23.34
올레인산(Oleic acid)	4.59
리놀레인산(Linoleic acid)	5.44
트리아세틴(Triacetin)	18.01
캐스터 오일(Castor oil)	13.21
참깨유(Sesame oil)	2.83
옥수수유(Corn oil)	2.20
광물성 오일(Mineral oil)	0.34

•표 7 에 나타난 바와 같이, 아세클로페낙의 용해도는 지방산류, 트리아세틴, 피마자유 및 크레모포등에서 증가되었으며 특히 트랜스쿠톨, 라브라솔 및 트윈류에서 용해도가 현저히 증가함을 알 수 있다.

<실험예 6> 난용성 약물인 아세클로페낙을 함유하는 고형분산제제의 인공위액 및 인공장액에서의 용출

•상기 실시에 24 내지 27에서 제조된 아세클로페낙 각각을 함유하는 고형분산제제에 대하여 인공위액 및 인공장액에서의 용출실험을 실험예 2와 같은 방법으로 수행하였다.

•그 결과 얻어진 다양한 고형분산제제에 함유된 난용성 약물의 인공위액 및 인공장액에서의 용출속도 및 비율(%)을 표 8 과 표 9 에 각각 나타내었다.

[표 8]

아세클로페낙을 함유하는 고형분산제제의 인공위액에서의 용출농도( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 및 용출률(%)

시간(h)	0.25	0.5	0.75	1.0	1.5	2.0	3.0
제제							
아세클로페낙 분말	0.46 (0.23)	0.53 (0.26)	0.57 (0.28)	0.60 (0.30)	0.61 (0.31)	0.69 (0.34)	0.73 (0.37)
실시에 24	1.01 (0.51)	1.16 (0.58)	1.29 (0.65)	1.33 (0.67)	1.35 (0.67)	1.43 (0.72)	1.38 (0.69)
실시에 25	1.68 (0.84)	2.38 (1.19)	2.43 (1.22)	2.51 (1.25)	2.68 (1.34)	2.65 (1.33)	2.70 (1.35)
실시에 26	1.61 (0.80)	1.88 (0.94)	1.96 (0.98)	1.98 (0.99)	1.99 (1.10)	1.95 (0.98)	2.08 (1.04)



실시에 27	1.76 (0.88)	2.04 (1.02)	2.36 (1.18)	2.51 (1.26)	2.61 (1.30)	2.70 (1.35)	2.63 (1.31)
에어탈 (시판제제)	0.93 (0.46)	1.02 (0.51)	1.18 (0.59)	1.23 (0.61)	1.32 (0.66)	1.34 (0.67)	1.39 (0.70)

•인공위액에서 아세클로페낙을 함유하는 고형분산제제로부터의 약물용출이 상대적으로 크게 증가하는 경향을 보였다.

[표 9]

난용성 약물인 아세클로페낙을 함유하는 고형분산제제의 인공장액에서의 용출농도( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 및 용출률(%)

시간(h)	0.25	0.5	0.75	1.0	1.5	2.0	3.0	5.0
제제								
아세클로페낙 분말	88.37 (44.19)	117.34 (58.67)	121.65 (60.82)	126.64 (63.32)	128.10 (64.05)	131.70 (65.85)	136.55 (68.27)	136.55 (68.28)
실험예 24	152.97 (76.49)	157.43 (78.72)	161.90 (80.95)	160.40 (80.20)	162.66 (81.33)	164.09 (82.05)	165.27 (82.63)	166.71 (83.35)
실험예 25	151.72 (75.86)	163.33 (81.67)	161.72 (80.86)	163.11 (81.55)	162.26 (81.13)	165.57 (82.79)	166.16 (83.08)	166.16 (83.08)
실험예 26	148.21 (74.10)	152.40 (76.20)	154.58 (77.29)	154.95 (77.47)	154.49 (77.24)	155.48 (77.74)	157.97 (78.99)	159.74 (79.87)
실험예 27	138.83 (69.41)	150.41 (75.21)	155.85 (77.92)	161.51 (80.75)	161.63 (80.81)	163.29 (81.64)	164.22 (82.11)	167.36 (83.68)
에어탈 (시판제제)	133.76 (66.88)	136.54 (68.27)	136.62 (68.31)	137.70 (68.85)	142.55 (71.28)	145.72 (72.86)	143.66 (71.83)	142.34 (71.17)

•아세클로페낙은 약물자체가 염기성이므로 인공장액에서 어느정도 용출이 되었으나, 고형분산제제로부터의 약물의 용출이 상대적으로 더욱 증가하였다.

<실험예 7> 난용성 약물인 아세클로페낙을 함유하는 고형분산제제와 순수분말 및 시판제제의 혈중농도 양상의 비교 실험

•국립 보건원에서 구입한 250~310 g의 실험용 수컷 흰쥐 (Sprague-Dawley계)를 약 1~2 주일 동안 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 실험 전 날부터 절식시킨 쥐를 에테르로 마취시키고 좌측 대퇴 동맥을 캐눌레이션 (cannulation)하여, 50 IU/ml의 헤파린 (heparin)이 채워진 주사기가 연결되어 있는 관을 삽입하였다. 약 2시간이 지나 쥐가 마취에서 깨어나면, 본 발명의 아세클로페낙 함유 고형분산제제 현탁액 또는 아세클로페낙 분말을 경구용 존데 (sonde)를 사용하여 투여한 후, 일정시간 후에 좌측 대퇴 동맥으로부터 혈액을 채취하여 혈중 약물 농도를 정량하였다. 한편 비글견 (beagle dog)과 사람(human)을 사용하여 본 발명의 아세클로페낙 함유 고형분산제제 또는 시판제제를 경구로 투여한 후, 일정 시간 후에 정맥으로부터 채혈하여 혈중 약물 농도를 정량하였다.

•쥐, 비글견 및 사람에서 아세클로페낙 함유 고형분산제제 또는 아세클로페낙 분말을 경구투여한 후 시간에 따른 혈중농도 양상을 각각 비교하여 도 2 에서 도 4 까지 나타내었다.

•세종의 실험 동물 모두에서 고형분산 제제는 시판제제에 비하여 높은 혈중 농도를 나타내었으며 약물 동태학적 변수인 최고 혈중농도 및 곡선 하 면적이 1.5-6배 이상 증가됨을 고찰하였다.

•한편 쥐, 비글견 및 사람에서 아세클로페낙 함유 고형분산제제 또는 아세클로페낙 분말을 경구투여한 후 시간에 따른 혈중농도를 표 10 내지 표 12 에 각각 나타내었다.

[표 10]

쥐에 아세클로페낙 함유 고형분산제제 또는 아세클로페낙 분말을 경구투여한 후 시간에 따른 혈중농도( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

시간(h)	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	6
제제									
실시에 24	11.11	14.30	12.96	8.01	4.45	3.38	2.60	0.70	0.85
아세클로페낙 분말	1.85	0.71	0.44	0.15	0.03	0.16	0.21	0.27	0.13

•표 10 에 나타난 바와 같이, 아세클로페낙 함유 고형분산제제의 혈중농도 양상은 아세클로페낙 분말에 비해 상당히 증가함을 알 수 있다.

[표 11]

비글견에 아세클로페낙 함유 고형분산제제 또는 시판제제를 경구투여한 후 시간에 따른 혈중농도( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

시간(h)	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	5	7	9	12	24
실시에 24	4.9	41.1	74.1	81.8	93.0	96.5	71.1	49.4	32.2	21.6	11.1	1.3

에어탈 (시판제제)	4.6	15.1	28.9	35.7	50.8	43.2	31.9	16.6	8.8	6.4	3.9	0.8
---------------	-----	------	------	------	------	------	------	------	-----	-----	-----	-----

• 표 11 에 나타난 바와 같이, 아세클로페낙 함유 고형분산제제의 혈중농도 양상은 시판제제에 비해 증가함을 알 수 있다.

[표 12]

사람에 아세클로페낙 함유 고형분산제제 또는 시판제제를 경구투여한 후 시간에 따른 혈중농도( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

시간(h)	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	5	7	9	12
제제											
실험예 24	0.16	4.67	10.98	18.12	12.99	6.93	2.97	1.02	0.67	0.56	0.42
에어탈 (시판제제)	0.85	1.75	3.84	5.51	5.48	8.34	3.44	0.48	0.29	0.14	0.10

• 표 12 에 나타난 바와 같이, 아세클로페낙 함유 고형분산제제의 혈중농도 양상은 시판제제에 비해 증가함을 알 수 있다.

#### <실험예 8> 시사프라이드를 함유하는 고형분산제제의 인공위액 및 인공장액에서의 용출실험

• 상기 실시예 31에서 제조된 시사프라이드를 함유하는 고형분산제제에 대하여 인공위액 및 인공장액에서의 실험예 2와 같은 방법으로 용출실험을 수행하였으며, 그 결과 얻어진 다양한 고형분산제제에 함유된 난용성 약물의 인공위액 및 인공장액에서의 용출속도 및 비율(%)을 표 13 에 각각 나타내었다.

[표 13]

시사프라이드를 함유하는 고형분산제제의 인공위액 및 인공장액에서의 용출률(%)

시간(h)	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4	5	6	8	12
인공위액	14.9	26.2	32.0	43.4	58.5	--	84.7	--	--	--
인공장액	8.1	16.5	25.2	38.1	48.5	62.1	--	72.7	87.8	98.0

• 실시예 31과 같은 방법으로 제조한 고형분산제제로부터 약물의 방출량은 인공위액 및 장액 모두에서 거의 직선적으로 크게 증가하였으며 0차에 가까운 방출 양상을 보였다.

#### <실험예 9> 시사프라이드를 함유하는 고형분산제제 및 시판제제의 혈중농도 양상의 비교 실험

• 비글견(beagle dog)을 사용하여 본 발명의 실시예 32에서 제조한 시사프라이드 함유 고형분산제제 및 시판제제를 경구로 투여한 후, 일정 시간후에 정맥으로부터 채혈하여 혈중 약물 농도를 정량하였다.

• 도 5 는 비글견에 시사프라이드 고형분산제제 또는 시판제제를 경구투여한 후 시간에 따른 혈중농도양상을 비교한 그래프로, 시판제제에 비하여 혈중 농도가 크게 증가함을 나타낸다.

• 한편 개에 시사프라이드 고형분산제제 또는 시판제제를 경구투여한 후 시간에 따른 혈중농도양상을 표 14 에 나타내었다.

[표 14]

개에 시사프라이드 고형분산제제 또는 시판제제를 경구투여한 후 시간에 따른 혈중농도( $\text{ng}/\text{mL}$ )

시간 (h)	0.5	0.75	1	1.25	1.5	2	3	5	7	9	12	24
실험예 32	48	80	68	82	97	151	271	284	152	104	83	63
프레팔시드정 (시판제제)	49	61	70	83	102	184	201	134	75	58	46	41

• 표 14 에 나타난 바와 같이, 시사프라이드 함유 고형분산제제의 혈중농도 양상은 시판제제에 비해 크게 증가하였다.

#### 발명의 효과

이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 고형분산제제는 약물의 위장관에서의 용해도, 즉 용출을 향상시키고 생체이용율을 증가시킬 뿐만 아니라, 성형 및 가공이 곤란한 기존의 반고형 또는 액상제제의 제제학적인 문제점을 개선하여, 유기용매를 사용하지 않고도 간편하고 신속하게 최종 제품을 성형, 제조 및 가공할 수 있는 경제적인 제제이다.

#### (57) 청구의 범위

청구항 1.

난용성 약물을 오일, 지방산 또는 이들의 혼합물에 용해시키거나 분산시킨 후, 이를 수용성 폴리올(polyol)기체에 혼합하여 건조함으로써 얻어지는 난용성 약물의 고형분산제제.

#### 청구항 2.

○제 1항에 있어서, 난용성 약물을 오일, 지방산 또는 이들의 혼합물에 용해시키거나 분산시킨 후, 이를 수용성 폴리올 기체에 혼합하여 건조한 다음 분쇄하여 고형분산분말제제로 만든 것을 특징으로 하는 난용성 약물의 고형분산제제.

#### 청구항 3.

○제 1항에 있어서, 난용성 약물을 오일, 지방산 또는 이들의 혼합물에 용해시키거나 분산시킨 후, 이를 수용성 폴리올 기체에 혼합하여 얻어진 혼합액을 약학적으로 허용되는 핵에 분사함으로써 고형분산과립제제로 만든 것을 특징으로 하는 난용성 약물의 고형분산제제.

#### 청구항 4.

제 1항에 있어서, 오일, 지방산 또는 이들의 혼합물은 이들을 함유하는 에멀전 또는 마이크로에멀전의 형태로 사용하는 것을 특징으로 하는 난용성 약물의 고형분산제제.

#### 청구항 5.

제 1항에 있어서, 오일은 알파-비사볼롤 ( $\alpha$ -bisabolol), 스테아릴 글리세레티네이트 (stearyl glycyrrhetinate), 살리실산 (salicylic acid), 토코페릴 아세테이트 (tocopheryl acetate), 히알루론산 나트륨 (sodium hyaluronate), 판테놀 (panthenol), 프로필렌 글리콜과 애플 (propylene glycol and apple(Pirus Malus)), 프로필렌 글리콜과 파인애플(propylene glycol and pineapple), 아이비 추출물과 1,3-비지 (ivy(Hedera halix) extract and 1,3-B.G), 복숭아잎 추출물(PEACH(Prums persica) leaf extract), 가수분해된 콩분말 (hydrolyzed soy flour), 밀 단백질 (wheat(Triticum Vulgare) protein), 자작나무 추출물과 1,3-비지 (birch(Betula alba) extract and 1,3-B.G), 우엉 추출물 (burdock(Arctium majus) extract and 1,3-), 리포솜 (liposome)류, 포스파티딜콜린 (phosphatidylcholine)류, 글리세릴 스테아레이트 (glyceryl stearate), 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드 (caprylic/capric triglyceride), 세틸 옥타올레이트 (cetyl octanolate), 이소프로필 미리스테이트 (isopropyl myristate), 2-에틸렌 이소펠라고네이트 (2-ethylene isopelagonate), 디-c12-13 알킬 말레이트 (di-c12-13 alkyl malate), 세테아틸 옥타노에이트 (ceteatyl octanoate), 부틸렌 글리콜 디카프틸레이트/디카프레이트 (butylene glycol dicaptylate/dicaprate), 이소노닐 이소스테아레이트 (isononyl isostearate), 이소스테아릴 이소스테아레이트(isostearyl isostearate), 코코-카프틸레이트/ 카프레이트 (coco-captylate/ caprate), 세틸 옥타노에이트 (cetyl octanoate), 옥틸도데실 미리스테이트 (octyldodecyl myristate), 세틸 에스테르류 (cetyl esters), c10-30 콜레스테롤/라노스테롤 에스테르 (c10-30 cholesterol/lanosterol ester), 수소화 카스터 오일 (hydrogenated castor oil), 모노글리세라이드 (mono-glycerides), 디글리세라이드 (diglycerides), 트리글리세라이드 (triglycerides), 비스왁스 (beeswax), 카나우바 왁스 (canauba wax), 숙토스 디스테아레이트 (suctose distearate), PEG-8 비스왁스 (PEG-8 beeswax), 세레신 (ceresin), 오조케리트 (ozokerite), 마카다미아유 (macadamia ternifolia nut oil), 수소화 고-에루식산 평지씨유 (hydrogenated hi-erucic acid rape seed oil), 올리브유 (olive oil), 호호바유 (jojoba oil), 혼성 해바라기유 (hybrid sunflower(Helian thus annuus) oil) 및 들장미유 (dog rose(rosa canina) lips oil) 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 난용성 약물의 고형분산제제.

#### 청구항 6.

제 5항에 있어서, 오일은 미네랄 오일, 스쿠알렌, 스쿠알란, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 트리글리세라이드, 중간 사슬 글리세라이드, 미글리올(myglyol), 크레모포(cremophor), 수소화 캐스터 오일, 옥수수유, 깨유, 면실유 또는 지용성 비타민 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 고형분산제제.

#### 청구항 7.

제 1항에 있어서, 지방산은 올레인산 (oleic acid), 세틸 알콜 (cetyl alcohol), 스테아릴 알콜 (stearyl alcohol), 스테아린산 (stearic acid), 미리스틱산 (myristic acid), 리놀레산 (linoleic acid), 라우릭산 (lauric acid) 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 난용성 약물의 고형분산제제.

#### 청구항 8.

○제 7항에 있어서, 지방산은 올레인산, 리놀레산 및 이소프로필미리스틱산 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 난용성 약물의 고형분산제제.

#### 청구항 9.

제 1항에 있어서, 수용성 고분자 기체는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 피롤리돈(PVP) 및 카보왁스 (carbowax) 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 난용성 약물의 고형분산제제.

#### 청구항 10.

제 1항에 있어서, 난용성 약물을 오일, 지방산 또는 이들의 혼합물에 용해시키거나 분산시키는 것에 더하여, 계면활성제를 첨가하는 것을 특징으로 하는 난용성 약물의 고형분산제제.

#### 청구항 11.

제 10항에 있어서, 계면활성제는 글리세릴 스테아레이트 (glyceryl stearate), 폴리솔베이트 60 (polysorbate 60), 폴리솔베이트 80 (polysorbate 80), 솔비탄 트리올레인산염 (sorbitan trioleate), 솔비탄 세스퀴올레인산염 (sorbitan sesquioleate), 솔비탄 스테아레이트 (sorbitan stearate), PEG-20 글리세릴 이소스테아레이트 (PEG-20 glyceryl isostearate), 세테트-25 (ceteth-25), PEG-60 수소화 카스터 오일 (PEG-60 hydrogenated castor oil), 노녹시놀-15 (nonoxynol-15), PEG-6-데실테트라데세트-20 (PEG-6-decyltetradeceth-20), 디메티콘 코폴리올 (dimethicone copolyol), 글리세릴 디이소스테아레이트 (glyceryl diisostearate), 세테트-24 (ceteth-24), 세테아릴 알콜 (cetearyl alcohol), 폴리옥실 에틸렌 노니페닐 에테르 (polyoxyethylene nonyphenyl ether), PEG-40 수소화 카스터 오일 (PEG-40 hydrogenated castor oil), 세틸 디메티콘 코폴리올 (cetyl dimethicone copolyol), 폴리글리세릴-3 메틸글루코오스 디스테아레이트 (polyglyceryl-3 methylglucose distearate), PEG-100 스테아레이트 (PEG-100 stearate), 솔비탄 이소스테아레이트 (sorbitan isostearate), 라우릴 글루타메이트 나트륨 (sodium lauryl glutamate), 코코암포디아세테이트 디나트륨 (disodium cocoamphodiacetate), 디에탄올아미드 라우릭산 (lauric acid diethanolamide), 코코넛 지방산 디에탄올아미드 (coconut fatty acid diethanolamide), N,N-비스-(2-히드록시 에틸)-코코미드 (N,N-Bis-(2-hydroxy ethyl)-cocomide) 및 코코아미도프로필 베타인 (cocoamidopropyl betain) 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 난용성 약물의 고형분산제제.

#### 청구항 12.

제 1항에 있어서, 수용성 고분자 기제는 단독으로 또는 다른 수용성 기제와 혼합하여 사용하는 것을 특징으로 하는 난용성 약물의 고형분산제제

#### 청구항 13.

제 12항에 있어서, 다른 수용성 기제는 증류수, 젤라틴 (gelatin), 검류 (gum), 탄수화물류 (carbohydrate), 셀룰로오스류 (cellulose), 폴리비닐 알코올 (polyvinyl alcohol), 폴리아크릴산 (polyacrylic acid), 무기물질 (inorganic) 및 이들의 혼합물; 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세틸 숙신산 (HPMCAS), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀락 (shellac), 제인 (zein), (shellac), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 유드라짓 L100, 유드라짓 S100, 알긴산 나트륨 및 폴리-L-라이신 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 난용성 약물의 고형분산제제.

#### 청구항 14.

제 1항에 있어서, 난용성 약물은 케토코나졸; 이트라코나졸 (itraconazole)류 및 그 유도체; 사이클로스포린 (cyclosporine); 시사프라이드 (cisa pride); 아세트아미노펜 (acetaminophen); 아스피린 (aspirin); 아세틸살리실산 (acetylsalicylic acid); 인도메타신 (indomethacin); 나프록센 (naproxen); 와파린 (warfarin); 파파베린 (papaverine); 티오아벤다졸 (thiabendazole); 미코나졸 (miconazole); 시나리진 (cinnarizine); 독소루 비신 (doxorubicin); 오메프라졸 (omeprazole); 콜레칼시페롤 (cholecalciferol); 멜팔란 (melphalan); 니페디핀 (nifedipine); 디곡신 (digoxin); 벤조산 (benzoic acid); 트립토판 (tryptophan); 타이로신 (tyrosine); 페닐알라닌 (phenylalanine); 아즈트레오남 (aztreonam); 이부프로펜 (ibuprofen); 펜옥시메틸페니실린 (phenoxymethylpenicillin); 탈리도마이드 (thalidomide); 메틸테스토스테론 (methyltestosterone); 프로클로르페라진 (prochlorperazine); 히드로코티손 (hydrocortisone); 디데옥시퓨린 뉴클레오사이드 (dideoxypurine nucleoside); 비타민 D<sub>2</sub> (vitamin D<sub>2</sub>); 숄폰아미드 (sulfonamide); 숄포닐우레아 (sulfonyleurea); 파라아미노벤조산 (p-aminobenzoic acid); 멜라토닌 (melatonin); 벤질페니실린 (benzylpenicillin); 클로람부실 (chlorambucil); 디아제핀 (diazepam); 디기톡신 (digitoxin); 히드로코티손 부테이트 (hydrocortisone butyrate); 메트로니다졸 벤조산염 (metronidazole benzoate); 톨부타마이드 (tolbutamide); 프로스타글란딘 E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>); 플루드로코티손 (fludrocortisone); 그리세오풀빈 (griseofulvin); 미코나졸 질산염 (miconazole nitrate); 류코트라이엔 비포 억제제 (leukotriene B<sub>4</sub> antagonist); 프로프라놀롤 (propranolol); 테오펜 (theophylline); 플러비프로펜 (flubiprofen); 벤조산 나트륨 (sodium benzoate); 벤조산 (benzoic acid); 리보플라빈 (riboflavin); 벤조디아제핀 (benzodiazepine); 페노바비탈 (phenobarbital); 글리뷰라이드 (glyburide); 설파디아진 (sulfadiazine); 설파에틸티아디아졸 (sulfaethylthiadiazole); 디클로페낙 나트륨 (sodium diclofenac); 피니로인 (phenyloin); 히오리다진히드로클로라이드 (hidrocloridazinehydrochloride); 브로피리민 (bropirimine); 히드로클로로티아지드 (hydrochlorothiazide); 및 플루코나졸 (fluconazole); 아사이클로비르 (acyclovir); 부실라민 (bucillamine); 시프로플루옥사신 (ciprofluoxacin); 아세틸-L-카르니틴 (acetyl-L-carnitine); 이트라코나졸 (itraconazole); 바클로펜 (baclofen); 소듐 알렌드로네이트 (sodium alendronate); 로보카르니틴 (lovocarnitine); 니모디핀 (nimodipine or nimodifine); 아테놀롤 (atenolol); 프라바스타틴 소듐 (pravastatin sodium); 로바스타틴 (lovastatin); 이소트레티노인 (isotretinoin); 에티드로네이트 디소듐 (etidronate disodium); 독시플루리딘 (doxifluridine); 포스포미신 칼슘 (fosfomycin calcium); 조테핀 (zotepine); 에피나스틴 하이드로클로라이드 (epinastine hydrochloride); 카베딜롤 (carvedilol); 포시노프릴 (fosinopril); 트란돌라프릴 (trandolapril); 에트레티네이트 캡 (etretinate cap); 메테르골린 (metergoline); 머캅토퓨린 (mercaptapurine); 반코마이신 하이드로클로라이드 (vancomycin hydrochloride); 세픽심 (cefexime); 세푸록심 악세틸 (cefuroxim axetil); 디리트라마이신 (dirithramycin); 디다노신 (didanosine) 아세클로페낙 (aceclofenac) 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 난용성 약물의 고형분산제제.

#### 청구항 15.

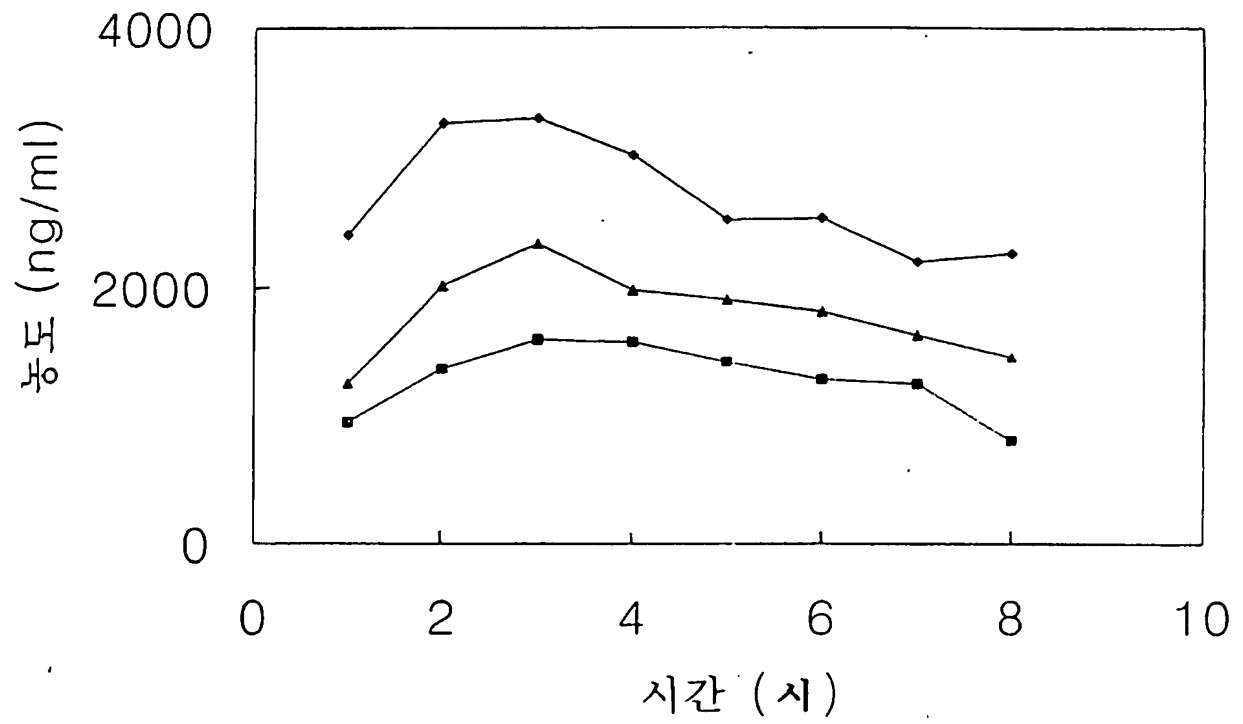
제 14항에 있어서, 난용성 약물은 케토코나졸, 이트라코나졸 및 그의 유도체, 시사프라이드, 아세클로페낙, 사이클로스포린 및 니페디핀 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 난용성 약물의 고형분산제제.

#### 청구항 16.

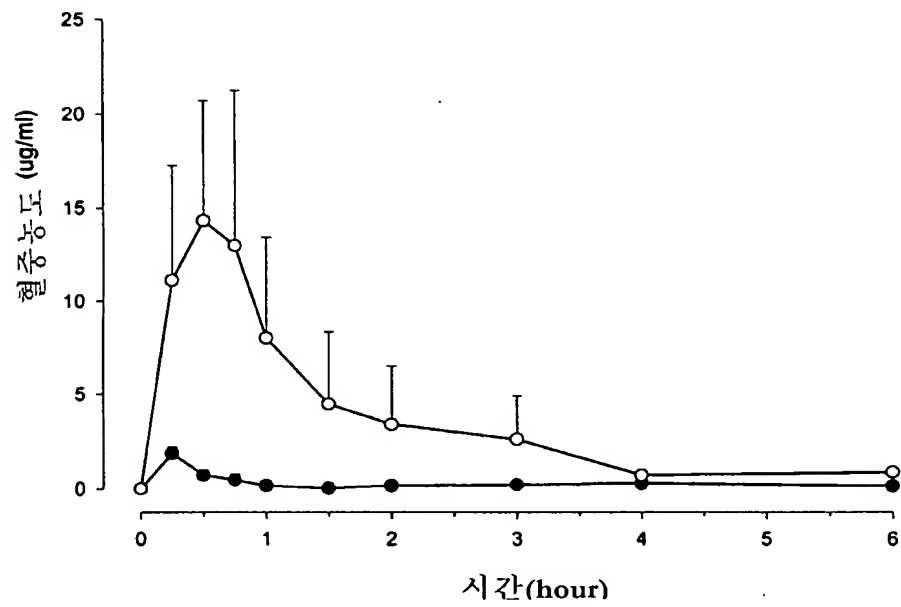
제 1항의 고형분산제제를 이용하여 제조되는 산제, 과립제, 정제 또는 캡슐제.

도면

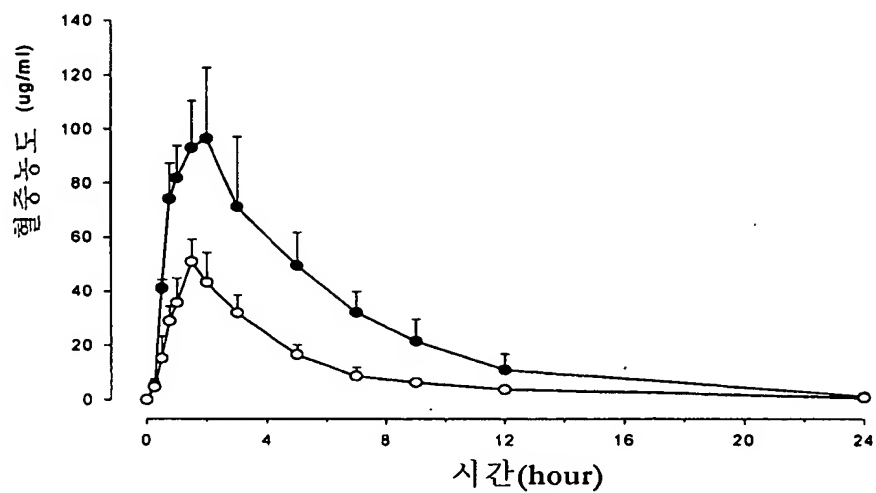
도면 1



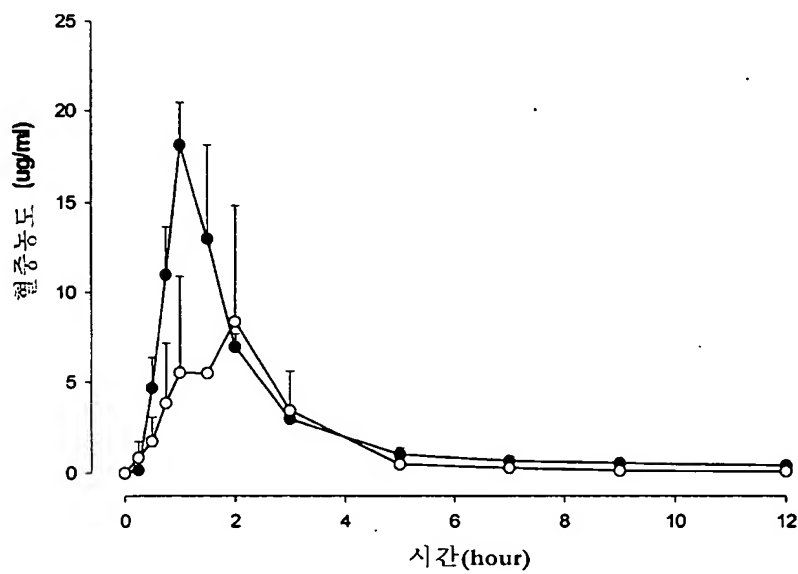
도면 2



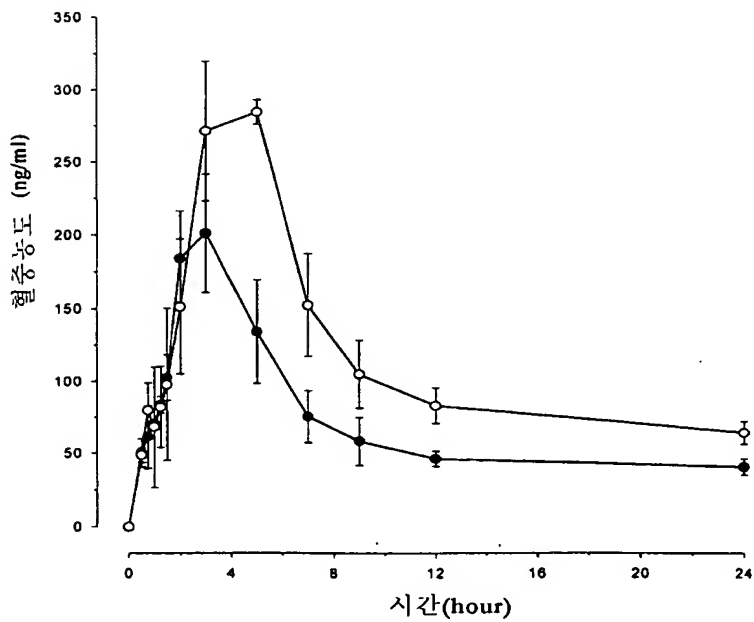
도면 3



도면 4



도면 5



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**